

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

02 June 2000 (02.06.00)

International application No.:

PCT/JP99/06491

Applicant's or agent's file reference:

99360M

International filing date:

19 November 1999 (19.11.99)

Priority date:

20 November 1998 (20.11.98)

Applicant:

SHIOKAWA, Sojiro et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

19 November 1999 (19.11.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## TENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU


To:

IMAMURA, Masazumi  
5th Floor, KRF Bldg., 5-5,  
Kyobashi 1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2000 (04.02.00)	
Applicant's or agent's file reference 99360M	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/JP99/06491	International filing date (day/month/year) 19 November 1999 (19.11.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 November 1998 (20.11.98)
Applicant MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Nove 1998 (20.11.98)	10/331274	JP	14 Janu 2000 (14.01.00)

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Taieb Akremi   Telephone No. (41-22) 338.83.38
---	---

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 18 AUG 2000

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 99360M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P99/06491	国際出願日 (日.月.年) 19. 11. 99	優先日 (日.月.年) 20. 11. 98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12		
出願人 (氏名又は名称) 明治製菓株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19. 11. 99	国際予備審査報告を作成した日 01. 08. 00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 15

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 15 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 15 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に該当する。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☐ 請求の範囲 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	1-14, 16, 17	有
請求の範囲		無

進歩性(I S)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-14, 16, 17	無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲	1-14, 16, 17	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP, 806419, A1

文献2: J. Med. Chem., (1998), 41(16), p. 3015-21

## 説明:

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1-14, 16, 17に記載された発明は具体的に記載されていないから、これら発明は新規性を有する。

しかしながら、上記文献1には請求の範囲1に記載された化合物を包含する化学構造式で表される化合物、上記文献1, 2にはホモピペラジニル環にメチルが置換している点以外は同一の化合物、ベンゾオキサゾール誘導体、該誘導体がセロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体活性を有し、制吐、下痢等に有効であることが記載されている。

したがって、同様の作用を有する化合物を創製するために置換基を変換して、請求の範囲に記載された化合物とすることは当業者が容易に行うことと認められる。そして、請求の範囲1-14, 16, 17に記載された発明が格別顕著な効果を奏するものとも認められない。

したがって、請求の範囲1-14, 16, 17に記載された発明は進歩性を有しない。

12T  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 99360M	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/06491	International filing date (day/month/year) 19 November 1999 (19.11.99)	Priority date (day/month/year) 20 November 1998 (20.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 413/04, A61K 31/5513, A61P 1/00, 1/08, 1/12		
Applicant MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 November 1999 (19.11.99)	Date of completion of this report 01 August 2000 (01.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.

PCT/JP99/06491

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claim 15 relates to a method of treating the human body by therapy.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14,16,17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14,16,17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14,16,17	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: EP, 806419, A1

Document 2: J. Med. Chem., (1998), 41 (16), pages 3015-21

#### Explanation:

Documents 1-2 cited in the ISR do not particularly describe the subject matters of claims 1-14 and 16-17. Therefore, the subject matters of claims 1-14 and 16-17 appear to be novel.

However, document 1 describes compounds represented by a chemical structural formula including the compounds described in claim 1, and documents 1-2 describe benzoxazole derivatives that are the same compounds as those in claim 1 except that methyl is substituted at a homopiperazinyl ring. They also state that the derivatives have serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor activity and are effective, for example, for anti-emesis and anti-diarrhea. Therefore, it is considered easy for a person skilled in the art to make the compounds described in the claims, by exchanging a substituent to create compounds that have similar effects. Neither can it be considered that the subject matters of claims 1-14 and 16-17 have any particularly remarkable effect.

Therefore, the subject matters of claims 1-14 and 16-17 do not appear to involve an inventive step.

EP



PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 99360M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P99/06491	国際出願日 (日.月.年) 19.11.99	優先日 (日.月.年) 20.11.98
出願人 (氏名又は名称) 明治製菓株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 15 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C 07 D 413/04, A 61 K 31/5513, A 61 P 1/00, 08, 12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C 07 D 413/04, A 61 K 31/5513, A 61 P 1/00, 08, 12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 806419, A1 (明治製菓株式会社), 12. 11月. 1997 (12. 11. 97), 全文 & JP, 10-29987, A	1-14, 16, 17
X	SATO Yasuo et al., "Benzoxazole derivatives as novel 5-HT <sub>3</sub> receptor partial agonists in the gut", J. Med. Chem., (1998), 41(16), p. 3015-21	1-14, 16, 17

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 00

国際調査報告の発送日

18.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

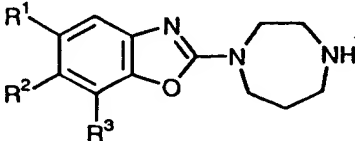
4P

9159

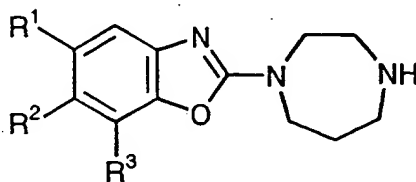
印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 413/04, A61K 31/5513, A61P 1/00, 1/08, 1/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/31073</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06491</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月19日(19.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/331274 1998年11月20日(20.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 塩川宗二郎(SHIOKAWA, Sojiro)(JP/JP) 佐藤康夫(SATO, Yasuo)(JP/JP) 泉 政明(IZUMI, Masaaki)(JP/JP) 吉田 諭(YOSHIDA, Satoshi)(JP/JP) 伊藤智子(ITO, Tomoko)(JP/JP) 新里鉄太郎(NIISATO, Tetsutaro)(JP/JP) 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 村上博志(MURAKAMI, Hiroshi)(JP/JP) 〒210-0913 神奈川県川崎市幸区堀川町580番地 ソリッドスクエアビル 明治製菓株式会社内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BENZOXAZOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 ベンゾオキサゾール誘導体及び該誘導体を有効成分として含む医薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (1) or salts thereof which are useful as the active ingredient of drugs for preventing and/or treating irritable bowel syndrome, systemic functional disorder of digestive tract or diarrhea, wherein R<sup>1</sup> represents halogeno; R<sup>2</sup> represents hydrogen or lower alkyl; and R<sup>3</sup> represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy(lower alkyl), halogeno or amino optionally having a substituent selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkenyl, lower alkylcarbonyl and amino-protective groups.</p>		

下記一般式 (1):



(1)

(式中、 $R^1$ はハロゲン原子を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である)で表される化合物又はその塩。本発明の化合物又はその塩は、過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状、又は下痢の症状の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮				



## 明 細 書

ベンゾオキサゾール誘導体及び  
該誘導体を有効成分として含む医薬

## 技術分野

本発明は、セロトニン  $5-H T_3$  受容体拮抗作用とセロトニン  $5-H T_3$  受容体部分活性作用を有するベンゾオキサゾール誘導体及びその塩に関する。また、本発明は、上記ベンゾオキサゾール誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含み、過敏性腸症候群、消化管機能障害、又は下痢の症状の予防及び／又は治療、並びに制吐薬として有用な医薬に関する。

## 背景技術

セロトニン [5-ヒドロキシトリプタミン (以下「 $5-H T$ 」と略記することもある。)] は体内の神経伝達物質であり、その受容体には7種のサブタイプ ( $5-H T_1 \sim 5-H T_7$ ) が存在することが知られている。これらのうち、 $5-H T_3$  受容体がシスプラチン等の制癌剤や放射線治療に伴う副作用としての悪心、嘔吐に関与することが明らかとなり、その  $5-H T_3$  受容体拮抗薬が制吐薬として臨床に用いられている。具体的には、グラニセトロン [Sanger, G. J. ら、Eur. J. Pharmacol. 159, 113-124 (1989)], オンダセトロン (GR38032F) [Butler, A. ら、Br. J. Pharmacol. 94, 387-412 (1988)], トリピセトロン [Richardson, B. P. ら、Nature, 316, 136-131 (1985)] がある。さらに、最近、これらの  $5-H T_3$  受容体拮抗作用を有する化合物が過敏性腸症候群等の予防及び／または治療に有効であることが報告されており [Greenshaw, A. J. ら、Drugs 53, 20-39 (1997) 及び Greenshaw, A. J. ら、Trends Pharmacol. Sci. 1

4, 265-270 (1993)], 現在、アロセトロン (特開平1-151578号公報) の開発が検討されている。

しかしながら、過敏性腸症候群あるいは消化管機能障害の予防及び/または治療薬として消化管に対して5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用のみを有する化合物を投与した場合、下痢を抑制するものの、副作用として便秘が生じやすいという問題がある。この問題を解決する一手段として、本発明者らは、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に加えて5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用をも併せ持つベンゾオキサゾール誘導体を提供した (特開平10-29987号公報)。同様に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用と5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用を併せ持つ化合物として、MKC-733 (特開平5-310747号公報) 及びRS-056812-198 [J. A. VanHooftら、Eur. J. Pharmacol. 322, 229-233 (1997)] が現在までに開示されている。

もっとも、過敏性腸症候群又は消化管機能障害の予防及び/又は治療薬として用いた場合に、強力な下痢の抑制作用を示し、副作用である便秘を回避でき、かつ生体内で比較的代謝を受け難い化合物の報告例はなく、そのような特徴を有する化合物の提供が望まれている。

#### 発明の開示

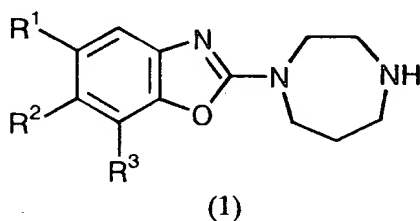
本発明の目的は、過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状 (特に排便異常、腹痛、腹部不快感、腹鳴、おくび、むねやけ等)、又は下痢の症状の予防及び/又は治療のための医薬、並びに制吐薬などの医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。より具体的には、消化管機能調整薬として5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用のみを有する化合物を投与した場合に生じる副作用である便秘を回避するために、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に加えて5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用をも併せ持ち、かつ生体内で比較的代謝を受け難い医薬の有効成分として有用な化合物を提供することが本発明の目的である。

本発明者らは、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に加えて5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用を

も併せ持つベンゾオキサゾール誘導体をすでに見いだしているが（特開平10-29987号公報）、さらに鋭意研究を続け、上記の特徴を有する下記の一般式（1）で表される化合物を見出し、本発明を完成した。

すなわち、下記の一般式（1）で表されるベンゾオキサゾールについて5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用の指標となるモルモット摘出回腸収縮作用、下痢の治療の指標となるラットストレス負荷による下痢の抑制作用、副作用である便秘を回避する指標となる正常マウス排便（大腸輸送能）に及ぼす影響により判定する評価実験系に加えて、*in vitro*系でのヒト肝における代謝活性試験及び安全性試験（復帰突然変異試験）の各種試験を行った結果、これらの化合物が特開平6-345744号公報にすでに開示されている化合物よりも5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用と5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用が明らかに強く、特開平10-29987号公報ですでに開示されている化合物よりも*in vivo*試験〔下痢の抑制作用及び正常マウス排便（大腸輸送能）に及ぼす影響〕で優れており、かつ優れた代謝安定性を有することを見出した。

すなわち本発明は、下記一般式（1）：



（式中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である）で表される化合物又はその塩を提供するものである。

上記発明の好ましい態様によれば、 $R^1$ が塩素原子である上記一般式(1)で表される化合物又はその塩； $R^2$ が水素原子又はメチル基、好ましくは水素原子である上記一般式(1)で表される化合物又はその塩； $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は置換アミノ基、さらに好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、塩素原子、又はアセトアミノ基、特に好ましくは低級アルキル基、最も好ましくはメチル基である上記一般式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。

また、本発明の別の好ましい態様によれば、 $R^1$ がハロゲン原子であり、 $R^2$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は置換アミノ基である上記一般式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。さらに好ましくは、 $R^1$ が塩素原子であり、 $R^2$ が水素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が水素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、塩素原子、又はアセトアミノ基である上記一般式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。

さらに好ましい態様によれば、下記の化合物：

- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール；
- 7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-アミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；

5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール;

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6, 7-ジメチルベンゾオキサゾール;

7-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;

5-クロロ-7-エチルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;

5-クロロ-7-メタンスルホニルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;

7-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;又は

5-クロロ-7-イソブチリルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール、又はその塩が提供され、特に好ましい態様として、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール又はその塩が提供される。

別の観点からは、本発明により、上記一般式(1)で表される化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにこれらの水和物及びこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状(特に排便異常、腹痛、腹部不快感、腹鳴、おくび、むねやけ等)、又は下痢の症状の予防及び/又は治療のための医薬、並びに制吐薬などの医薬として有用である。この発明の好ましい態様によれば、上記の医薬は、上記の有効成分である物質と1又は2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、上記医薬の製造のための上記一般式(1)で表される化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。また、本発

明により、過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状、又は下痢の症状の予防及び／又は治療方法であって、上記一般式（１）で表される化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物、好ましくはヒトに投与する工程を含む方法が提供される。

さらに別の観点からは、上記一般式（１）で表される化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含むセロトニン 5-H T<sub>3</sub> 受容体拮抗作用薬、及び上記一般式（１）で表される化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含むセロトニン 5-H T<sub>3</sub> 受容体部分活性作用薬が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基のアルキル部分は直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、好ましくは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味する。本明細書において「低級」という用語は、炭素数 1 から 4 個程度（アルケニル基などについては 2 から 4 個程度）を意味する。低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基のアルキル部分の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、又はシクロプロピルメチル基などを挙げることができる。ハロゲン原子という場合にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

R<sup>3</sup> が示すアミノ基の置換基としては、好ましくは、直鎖状若しくは分岐鎖の C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル基、直鎖状若しくは分岐鎖状の C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルケニル基、直鎖状若しくは分岐鎖の C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキルカルボニル基、又は T. W. Green 著 [(John Wiley and Sons), 1991 年] の "Protecting Group in Organic Synthesis" にアミノ基の保護基と

して記載されている基よりなる群から選択される基を用いることができる。

$R^1$ としては塩素原子が好ましい。 $R^2$ としては水素原子又はメチル基が好ましく、より好ましくは水素原子である。 $R^3$ としては低級アルキル基が好ましく、より好ましくはメチル基である。

本発明の化合物の具体例として、例えば、

- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール；
- 7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-アミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5,7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5,7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6,7-ジメチルベンゾオキサゾール；
- 7-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-7-エチルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-7-メタンスルホニルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；

7-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;及び

5-クロロ-7-イソブチルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

などを挙げることができるが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

好ましい化合物は、

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール;

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール;

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール;

5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール;

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール;及び

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾールなどであり、特に好ましくは5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾールである。

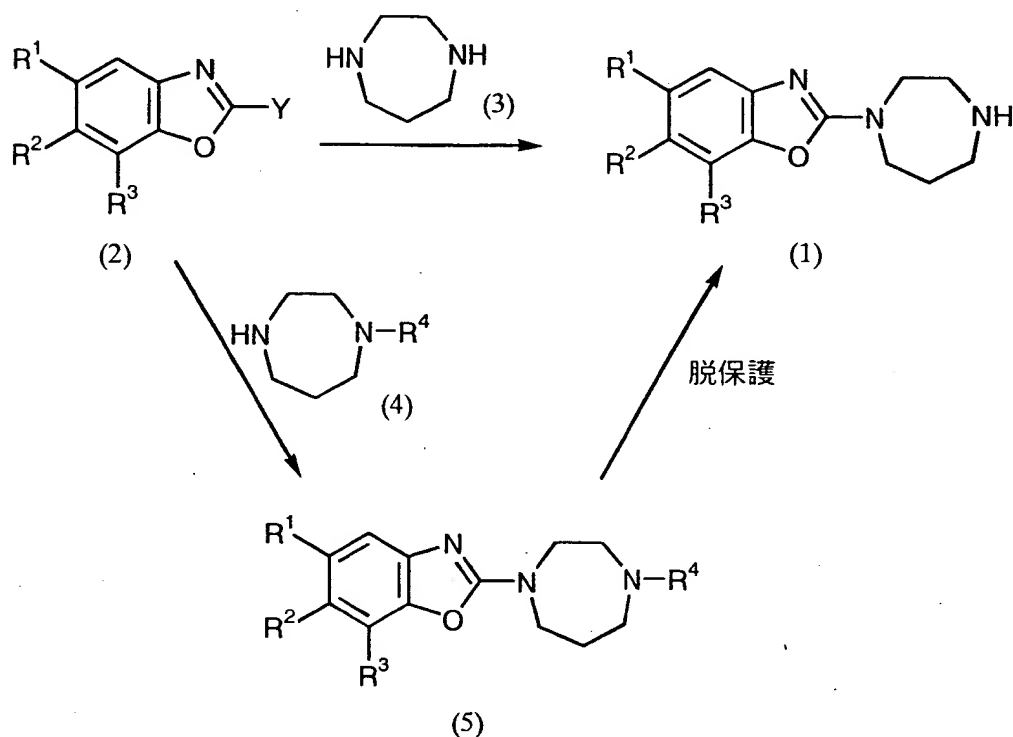
本発明による式(1)で表される化合物は、遊離塩基の形のほか、酸付加塩の形態で存在することができる。塩としては、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸、硝酸、リン酸、過酸化水素酸、炭酸等の無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、ギ酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のアルキルスルホン酸塩、又はアリールスルホン酸塩が挙げられる。

本発明の化合物は、置換基の種類に応じて、1又は2個以上の不斉炭素有する場合があるが、1又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、ジアステレオ異性体、それらの任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に含まれる。また、本発明の化合物又はその塩は水和物又は溶媒和物として存在する場



合もある。さらに、任意の結晶形の物質も本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は種々の方法によって製造されるが、以下に示す代表的な2つの方法（a法、b法）により製造される。



（スキーム中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は上記と同義であり、 $Y$ はハロゲン原子、チオール基、p-トルエンスルホニル基、又はトリフルオロメタンスルホニル基等の脱離基を示し、 $R^4$ はアミノ基の保護基を示す）

a法：式（2）の化合物を溶媒中でホモピペラジン（3）と反応せしめることにより式（1）を得ることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度は $-50 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 150^\circ\text{C}$ の範囲から選ばれ、反応時間は5分から48時間、好ましくは30分～20時間の範囲で行われる。反応を促進する目的あるいは温和な条件で反応を行う目的で、本反応に添加物（例えばトリエチルアミンなど）を加えて反応を行ってもよい。

b法：式（2）の化合物を、式（4）で示される1つのアミノ基を保護したホモピペラジン（4）と溶媒中反応せしめることにより式（5）を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば、T. W. Green著（(John Wiley and Sons), 1991年）の“Protecting Group in Organic Synthesis”に記載されている保護基を用いることができる。溶媒・反応温度・反応時間・添加物についてはa法と同様である。その後、保護基である $R^4$ をしかるべき方法により除去することにより式（1）を得る。

a法あるいはb法によって製造された式（1）あるいは式（5）において、それぞれの置換基（ $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ ）に官能基変換を施し、本発明の範囲内である別なる化合物に誘導することも可能である。

上記一般式（1）で表される化合物は、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用及び5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用を有し、ヒト肝において代謝を受け難い利点を有する。従って、上記式（1）で表される化合物は、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用薬及び5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用薬として、5-HT<sub>3</sub>が関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いることができる。5-HT<sub>3</sub>が関与する疾患としては、過敏性腸症候群、消化管機能障害、頭痛、神経痛、不安症状、うつ病、精神病、シスプラチン等の制ガン剤や放射線照射に起因する嘔吐等が挙げられる。上記一般式（1）で表される化合物は、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に加えて、5-HT<sub>3</sub>受容体活性作用を有する5-HT<sub>3</sub>受容体部分活性作用を示すため、便秘の副作用無しに、過敏性腸症候群や消化管機能障害もしくは下痢の症状を改善する予防または治療薬として、また制吐薬としても有用である。

本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物及び製薬学的に許容されるその非毒性塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。本発明の医薬は、ヒト及びヒト以外の哺乳類動物に投与することができる。本発明により、遊離形態の上記化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からな

る群から選ばれる物質の1種又は2種以上と、1種又は2種以上の製剤用添加物とを含み、経口投与又は非経口投与のいずれかに好適な医薬組成物も提供される。

より具体的には、経口投与に適する医薬組成物として、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散在、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤、又は水剤等が挙げられ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、静注、筋注及び皮下注等の注射剤、植込剤、直腸座剤、軟膏剤、硬膏剤、経皮吸収用粘着テープ剤等が挙げられる。注射剤では、必要により緩衝剤（例えば酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩等）、pH調整剤（例えば炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸等）、安定化剤として抗酸化剤（例えばアスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）や保存剤（例えばベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、フェノール等）を添加することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等などの製剤用添加物を用いて常法により製造することができる。

使用可能な無毒性の賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロース等が、崩壊剤としては例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、炭酸カルシウム、デキストリン等が、結合剤としては例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化油等が、着色剤としては例えばブリリアントブルー、エリスロシン、タートラジン等が挙げられる。

本発明による式(1)で表される化合物は他の治療薬と組み合わせて投与することもできる。例えば過敏性腸症候群を目的として使用する場合、オピオイド(ロペラミドやトリメプチン等)、抗コリン剤(臭化アリフィニウムや臭化チキジニウム等)、ドーパミン拮抗剤(ドンペリドンやスルピリド等)、整腸剤、抗不安剤(ベンゾジアゼピン系薬剤等)及び抗うつ剤(デシプラミン、アミトリプチンやトリミプラミン等)等と適宜併用しても良い。また消化管機能調整、胃腸運動障害、

悪心及び嘔吐の治療の場合には、本発明による式(1)で表される化合物はヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、スホチジン、ニザチジン及びロキサチジン等)または抗分泌剤(オメプラゾール等のH<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPアーゼ阻害剤)等と適宜併用投与することも可能である。

医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常組成物中、0.05～50重量%、好ましくは0.1～20重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度等を考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、過敏性腸症候群もしくは消化管機能障害の予防薬または治療薬として用いられる場合は、成人1日あたり、活性成分0.001～100mg、好ましくは、0.01～50mg/単位用量を1日1回または数回に分けて投与する。

#### 実施例

本発明は以下の実施例で詳しく説明するが、これらは単なる実施例であって本発明を限定するものではない。さらに本発明の範囲を逸脱しない範囲で、種々の変形及び修正が可能であることは言うまでもない。

なお、実施例中のNMRデータは400MHz NMRを用い、TMSを基準としたときのδ値を示した。また、実施例で使用する原料化合物及び評価対照化合物の製法を参考例に示した。

#### 参考例1

##### 5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール

##### (a) 4-クロロ-2-メトキシフェノール

2-メトキシフェノール(5.0g)、2-アミノピリジン(0.3g)及び塩化チオニル(3.24mL)をトルエン(100mL)中、70℃で19時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去して標題の化合物(6.6g)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 5.20 (1H, br), 6.83 (3H, m).

MS (EI):  $m/z$  158 ( $\text{M}^+$ )

(b) 4-クロロ-2-ニトロ-6-メトキシフェノール

4-クロロ-2-メトキシフェノール (1.77 g) を酢酸 (18 mL) に溶解し、別途調製した硝酸溶液 (70%の硝酸 (1.88 mL) と酢酸 (5 mL) の混液) を攪拌下、氷冷にて加えた。室温にて1時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:  $n$ -ヘキサン = 4:1 v/v) にて精製して標題の化合物 (1.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ).

MS (TPS):  $m/z$  203 ( $\text{M}^+$ )

(c) 5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール

アルゴン気流下4-クロロ-2-ニトロ-6-メトキシフェノール (1.77 g) の酢酸エチル (17 mL) 溶液にプラチナ オン スルヒド カーボン (0.18 g) を懸濁させる。反応系内を水素ガスに置換した後、24時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗精製物をエタノール (30 mL) に溶解し、二硫化炭素 (15 mL) と水酸化カリウム (0.58 g) を加えて、60°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水 (30 mL) 加え濃塩酸でpHを4に調整した。析出した固体を濾取し、減圧下40°Cで5時間乾燥して標題の化合物 (1.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ).

MS (TPS):  $m/z$  216 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 参考例 2

5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール(a) 5-クロロ-3-ニトロサリチル酸エチルエステル

5-クロロサリチル酸 (5.0 g) のエタノール (50 mL) に濃硫酸 (2.0 mL) を加え、24 時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去した後、得られた油状物質を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗精製の 5-クロロサリチル酸エチルエステル (5.3 g) を得た。これを無水酢酸 (40 mL) 中で、氷冷下、70% 硝酸 (7.2 mL、 $d = 1.42$ ) で処理した。同温度で 6 時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄後、減圧下に乾燥して標題の化合物 (1.48 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, s).

(b) 5-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾール

5-クロロ-3-ニトロサリチル酸エチルエステル (1.0 g) を酢酸エチル (10 mL) エタノール (10 mL) の混合液に溶解し、プラチナ オン スルヒド カーボン (100 mg) を加えて水素雰囲気下、20 時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた反応生成物の二硫化炭素 (30 mL) 溶液に、水酸化カリウム (338 mg) のエタノール (30 mL) 溶液を加え、70°C にて 5 時間加熱した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテルを加え、0.5 N 水酸化カリウム水溶液で pH を 9.0 にあわせて抽出した。分離した水層は再度ジエチルエーテルで洗浄後、1.0 N 塩酸にて pH を 5.0 として酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化

合物 (982 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.40 (1H, br), 4.45 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

MS (EI):  $m/z$  257 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾール (280 mg) をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、リチウムテトラヒドリドボラン (100 mg) を加えて  $35^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。反応液にメタノールと1N塩酸を加えて、揮発成分を減圧下留去した。この操作を3回繰り返した。得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:20) で精製し、標題の化合物 (163 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.64 (2H, s), 5.53 (1H, br), 7.18 (1H, s), 7.26 (1H, s), 14.0 (1H, br).

MS (EI):  $m/z$  215 ( $\text{M}^+$ ).

参考例3

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

(a) 2-アセトアミノ-4-クロロフェノール

2-アセトアミノ-4-クロロフェノール (2.0 g、14 mmol) の塩化メチレン溶液 (12 mL) に氷冷攪拌下に、トリエチルアミン (3.89 mL) 及び無水酢酸 (1.5 mL) を加えた。30分間攪拌した後、減圧留去により溶媒とトリエチルアミンを留去する。得られた反応混合物をジエチルエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題の化合物 (2.6 g、100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 6.81 (1H, d, J

= 8.5 Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

(b) 2-アセトアミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール

2-アセトアミノ-4-クロロフェノール (1.0 g、5.4 mmol) の無水酢酸 (90 mL) 溶液に氷冷下、70%硝酸 (0.38 mL、 $d = 1.42$ ) を攪拌下に加えた。2時間攪拌した後に水 (100 mL) を加え、更に1時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて抽出し、水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 5 : 1 v/v) にて精製して標題の化合物 (0.38 g、31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.28 (3H, s), 7.80 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.80 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 10.98 (1H, s).  
MS (EI)  $m/z$  : 230 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

アルゴン気流下、2-アセトアミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール (100 mg、0.43 mmol) のエタノール (5 mL) と酢酸エチル (5 mL) の混合溶液にプラチナ オン スルヒド カーボン (0.1 g) を懸濁させる。反応系内を水素ガスに置換した後、24時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をエタノール (5.4 mL) に溶解し、二硫化炭素 (5.4 mL) と水酸化カリウム (0.29 g) を加えて、60°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、揮発成分を減圧留去し、得られた反応混合物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) と飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題の化合物 (104 mg、99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.11 (3H, s), 6.87 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz).



MS (EI)  $m/z$ : 242 ( $M^+$ ).

参考例4

5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール

ピペラジン (4.3 g、0.05 mol) を5-クロロ-2-メルカプト-7-メチルベンゾオキサゾール (5.0 g、0.25 mol) のトルエン (100 mL) の懸濁液に攪拌下加えた。加熱還流下7時間攪拌し、冷却後、反応液を酢酸エチル (45 mL) と水 (80 mL) の混合物に加えた。5 N塩酸を徐々に加えてpHを7.5とした。分離した有機層を水 (80 mL) で洗浄した後、再び水 (80 mL) を加えて5 N塩酸にてpHを1~1.5とし、分液操作にて有機層を除いた。残った水層は、酢酸エチルを加えた後に5 N水酸化ナトリウム水溶液でpHを8.0として抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題の化合物 (4.3 g) を得た。尚、本化合物は酢酸エチル中、4 N塩酸-酢酸エチルで処理することにより5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾールの塩酸塩としてもよい。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83 (1H, br), 2.37 (3H, m), 2.99 (4H, m), 3.68 (4H, m), 3.00 (2H, m), 6.81 (1H,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

MS (EI):  $m/z$  252 ( $M^++1$ ).

参考例5

7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

(a) 4-クロロ-2,6-ジニトロフェノール

4-クロロ-2-ニトロフェノール (4 g、23 mmol) のアセトニトリル溶液 (100 mL) 溶液を $-25^\circ\text{C}$ に冷却し、ニトロニウムテトラフルオロボレ

ート粉末 (4.9 g) を徐々に加えた。-10°Cまで昇温しながら2時間攪拌した後、水10mlを加え反応を停止した。減圧濃縮によりアセトニトリルを留去し残さをジエチルエーテルで希釈した。このエーテル層を水をもちいて洗浄した後、飽和食塩水で2度洗浄し無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧濃縮により溶媒を留去すると標題の化合物 (5.1 g) が黄色の板状晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06 (2H, brs).

MS (EI)  $m/z$ : 218 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 2-アミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール

参考例5 (a) の化合物 (4-クロロ-2, 6-ジニトロフェノール、5.1 g、23.7 mmol) を無水エタノール (106 ml) へ溶解し5 N塩酸 (28.4 ml) を加えた後、25°Cにて塩化第一スズ水和物 (16 g) を徐々に加えた。15分攪拌後、減圧濃縮により溶媒を留去し、残さをn-ヘキサンで希釈した。この溶液を水により二度洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮により溶媒を留去し標題の化合物 (2 g) を赤褐色の粉体として得た。

MS (EI):  $m/z$  188 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-6-ニトロフェノール

参考例5 (b) の化合物 (2-アミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール、0.376 g) を1, 2-ジクロロエタン (12 ml) へ溶解後、トリエチルアミン (3 ml)、二炭酸ジtertブチル (2 ml)、塩酸ヒドロキシルアミン (0.07 g) を加えた。加熱還流下3時間攪拌した後、水 (10 ml) を加えて反応を停止し、n-ヘキサン (30 ml) で希釈、有機層を水20 mlで洗浄した。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮により溶媒を留去し油状の粗生成物 (1.2 g) を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=5:95) にて精製することにより標題の化合物 (0.45 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 7.63 (1H, m), 8.18 (1H, br).

MS (TSP)  $m/z$ : 287 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

(d) 7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

参考例5 (c) の化合物 (2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-6-ニトロフェノール、1.0 g) を無水エタノール (20 ml) へ溶解し、不活性ガス気流下にてプラチナ オン スルヒド カーボン (0.1 g) を懸濁させた。20℃にて雰囲気水を水素ガスへ置換し約2時間攪拌した。反応終了後セライトを用いて速やかに触媒をろ別した。ろ液に二硫化炭素 (10 ml)、水酸化カリウム (0.97 g) を添加し、60℃にて約2時間攪拌した。反応液は室温まで冷却後、減圧濃縮により溶媒を留去し残さを水 (20 ml) に溶解した。この水溶液に1N塩酸を少量ずつ加え、pHを7.0に調整した際に析出する固体をろ取し、減圧乾燥することにより標題の化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 6.78 (1H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ ).

参考例6

5, 7-ジクロロ-2-メルカプト-6-メチルベンゾオキサゾール

(a) 2, 4-ジクロロ-3-メチル-6-ニトロフェノール

1, 4-ジクロロ-3-メチルフェノール (5 g) を酢酸 (12.5 ml) へ溶解し、この溶液に濃硫酸 ( $d = 1.86$ , 50 ml) を加える。氷冷下にて混酸 (70%硝酸2.5 ml + 濃硫酸10 ml) を30分以上の時間をかけて徐々に加えたのち室温まで昇温し、そのまま約2時間攪拌した。この反応液を氷水 (50 ml) に注ぎ入れ、析出した固体をろ取、乾燥することにより標題の化合物 (5.22 g) を赤黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06 (2H, brs).

MS (EI)  $m/z$ : 218 ( $M^+$ ).

(b) 5, 7-ジクロロ-2-メルカプト-6-メチルベンゾオキサゾール

参考例6 (a) の化合物 (2, 4-ジクロロ-3-メチル-6-ニトロフェノール、2.1 g) をエタノール (40 ml) と酢酸エチル (40 ml) の混液に溶解し、不活性ガス気流下、プラチナ オン スルヒド カーボン (0.2 g) を懸濁させた。25℃にて雰囲気水を水素ガスへ置換し、そのまま約20時間反応させた。反応液よりプラチナ触媒をろ別した後、ろ液へ無水エタノール (40 ml)、二硫化炭素 (20 ml) を加えた後、水酸化カリウム (0.6 g) を添加し、60℃にて8時間反応させた。反応液は室温まで冷却した後、減圧濃縮により溶媒を留去し、残さを水 (20 ml) に溶解した。この水溶液に塩酸を加え、液性を弱酸性 ( $pH=4$ ) とした。析出物をろ取り減圧乾燥することにより標題の化合物 (0.73 g) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s)、7.15 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 233 ( $M^+-1$ ).

参考例7

5-クロロ-2-メルカプト-6、7-ジメチルベンゾオキサゾール

(a) 4-クロロ-2, 3-ジメチル-6-ニトロフェノール

2, 3-キシレノール (5 g、40.9 mmol) をトルエン (100 ml) へ溶解し2-アミノピリジン (0.3 g、3.2 mmol) を加えた。攪拌しながら室温にて塩化チオニル (3.3 ml) を加え、つづいて70℃にて15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮にて過剰の試剤と溶媒を留去し油状の物質を得た。このものを酢酸 (12.5 ml) へ溶解した後、濃硫酸 (50 ml) を加え、室温にて混酸 (70%硝酸2.5 ml + 濃硫酸10 ml) を30分以上要して滴下した。そのまま2時間攪拌を続けた後、氷水 (500 ml) に注ぎ入れ、析出物をろ取、乾燥して粗生成物 (3.8 g) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 v/v) にて精

製し標題の化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 6.72 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 201 ( $\text{M}^+$ ), 203 ( $\text{M}^+ + 2$ ).

(b) 5-クロロ-2-メルカプト-6, 7-ジメチルベンゾオキサゾール

参考例 7 (a) の化合物 (4-クロロ-2, 3-ジメチル-6-ニトロフェノール, 1.51 g, 7.51 mmol) をエタノール (15 ml)、酢酸エチル (25 ml) の混液に溶解し、不活性ガス気流下プラチナ オン スルヒド カーボン (0.15 g) を懸濁させた。次いで雰囲気水を水素ガスへ置換しそのまま 3 時間攪拌した。プラチナ触媒をろ別して得られる溶液に無水エタノール (40 ml) と二硫化炭素 (20 ml) を加え、水酸化カリウム (1.24 g) を添加した後、60°C にて 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮により溶媒を留去し残さを適量の酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。この溶液の水層部を取り出し、濃塩酸にて液性を弱酸性 ( $\text{pH} = 4$ ) に調整した。析出物をろ取り減圧乾燥することにより標題の化合物 1.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.09 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}^+$ ), 215 ( $\text{M}^+ + 2$ ).

参考例 8

5, 7-ジクロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

4, 6-ジクロロ-2-ニトロフェノール (5 g) をエタノール (50 ml) と酢酸エチル (100 ml) の混液に溶解し、不活性ガス気流下、プラチナ オン スルヒド カーボン (0.5 g) を懸濁させた。20°C にて雰囲気水を水素ガスに置換し、そのまま約 4 時間攪拌した。プラチナ触媒を反応液よりろ別し、ろ液に無水エタノール (100 ml)、二硫化炭素 (50 ml)、水酸化カリウム (1.6 g) を順次加えた後、60°C にて約 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し

た後減圧濃縮により溶媒を留去し、得られる残さを適当量の酢酸エチルと水で希釈した。この溶液の水層部を濃塩酸を用いてpH = 5に液性を調整した。析出物をろ取り減圧乾燥することにより、標題の化合物(4.7 g)を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, m).

#### 実施例 1

##### 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール及びその塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩の調製

##### (a) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール

窒素雰囲気下、5-クロロ-2-メルカプト-7-メチルベンゾオキサゾール(70 g、35 mol)のトルエン(1.4 L)の懸濁液に攪拌下、ホモピペラジン(70 g、0.35 mol)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル(0.7 L)と水(0.7 L)の混合液に投入し、攪拌下6 N塩酸(55 mL)を滴下してpHを7.5とした。分離した有機層は水(1.2 L)にて洗浄した。残った有機層に水(1.2 L)を加えた後、攪拌下6 N塩酸を滴下してpHを1~1.5とした。分離した水層に酢酸エチル(1.4 L)を加え、続いて5 N水酸化ナトリウム水溶液(180 mL)を攪拌下加えてpHを8.0とした。分離した有機層を水(1.4 L)にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題の化合物を粗生成物(59 g)として得た。この粗生成物の酢酸エチル(1.2 L)溶液に活性炭(1.5 g)を加え、室温で30分間攪拌した後、活性炭を濾去し溶媒を減圧下留去した。得られた固体にアセトニトリル(177 mL)を加え60℃に加熱して攪拌、溶解する。均一になった溶液を1時間かけて室温まで放冷し、その後さらに5℃まで冷却する。析出した結晶を濾取し40℃で減圧下4時間乾燥して、標題の化合物(34 g)を得た。

mp : 93–94°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.81 (1H, s), 1.90 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.00 (2H, m), 3.71 (4H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

元素分析値：測定値 (%) C, 58.5 ; H, 6.1 ; N, 15.7

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OCl}$ としての計算値 (%) C, 58.7 ; H, 6.1 ; N, 15.8

(b) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール塩酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール (12 g) を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、室温にて攪拌しながら4 N 塩酸-酢酸エチル (16.9 mL) (国産化学社) を滴下する。滴下後、氷冷して30分間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、35°Cにて4時間乾燥して標題の化合物 (14.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 2.11 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.88 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.90 (1H, s).

(c) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール硫酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール (2.5 g) の酢酸エチル (75 mL) 溶液に、別途調製した硫酸-メタノール溶液 [95%硫酸 (0.53 mL) にメタノールを加えて全量を12.5 mLに調製した] を室温にて攪拌しながら滴下した。氷冷して1時間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、35°Cにて5時間乾燥して標題の化合物 (3.3 g) を得た。

[実施例1(c)別法1]

実施例1(a)の化合物[5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール、2900g]を1N硫酸(5.8L)へ溶解し、この水溶液へエタノール(145L)、酢酸エチル(99L)を順次加えた。5℃にて一晩攪拌した後、析出物をろ取り40℃にて約6時間真空乾燥すると標題の化合物(3200g)を白色の結晶として得た。

[実施例1(c)別法2]

実施例1(a)の操作において得られる5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール(824g)を含有する反応粗生成物の酢酸エチル溶液(13.4L)にエタノール(20L)を加え次いで2N硫酸水溶液(2.98L)を添加した。この溶液に酢酸エチル(6.6L)を加え、5℃にて一晩攪拌した。析出物をろ取り、40℃にて真空乾燥することにより標題の化合物(1010g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s).

元素分析値: 測定値 (%) C, 40.5; H, 5.5; N, 10.5

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1\text{Cl}_1$  としての計算値 (%) C, 42.92; H, 4.99; N, 11.55

(d) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾールメタンスルホン酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール(2.5g)の酢酸エチル(75mL)溶液に、別途調製したメタンスルホン酸-メタノール溶液[メタンスルホン酸(0.61mL)にメタノールを加えて全量を12.5mLに調製した]を室温にて攪拌しながら滴下する。滴下後室温にて1時間、更に氷冷して1時間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、4



0℃にて5時間乾燥して標題の化合物(3.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.09 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.66 (3H, m), 3.26 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.82 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.82 (1H, s).

#### 実施例2

##### 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール(250mg、1.16mmol)とホモピペラジン(232mg)より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物(127mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (2H, m), 2.10 (1H, br), 2.92 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.79 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.58 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

MS (TSP):  $m/z$  282 ( $\text{M}^++1$ ).

#### 実施例3

##### 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-メルカプト-6-メチルベンゾオキサゾール(200mg、1.16mmol)とホモピペラジン(200mg)より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物(115mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.07 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.78 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s).

MS (TSP):  $m/z$  266 ( $\text{M}^++1$ ).

#### 実施例4

5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-エチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール (200 mg、1.16 mmol) とホモピペラジン (188 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (177 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.97 (2H, m), 2.10 (1H, br), 2.75 (2H, q,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 2.93 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.08 (2H, m), 3.80 (4H, m), 6.81 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

## 実施例5

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-6-メチルベンゾオキサゾール (20 mg、0.23 mmol) とホモピペラジン (46 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (177 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (2H, br), 3.22 (2H, br), 3.33 (1H, br), 3.44 (2H, br), 3.77 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.65 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.23 (1H, s), 9.18 (br).

## 実施例6

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

参考例3の化合物 (7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール、292 mg、1.20 mmol) とホモピペラジン (482 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (173 mg、46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.07 (2H, m), 3.78 (4H, m), 7.08 (1H, br), 7.71 (1H, br).

MS (EI)  $m/z$ : 308 ( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 7

7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

参考例 5 の化合物 (7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール、1.15 g、3.82 mmol) とホモピペラジン (1.91 g) より、実施例 1 の (a) と同様にして標題の化合物 (1.34 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 1.96 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.81 (2H, m), 6.58 (1H, br), 7.01 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.65 (0.8H, br).

MS (TSP)  $m/z$ : 367 ( $\text{M}^++1$ ).

#### 実施例 8

7-アミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール塩酸塩

実施例 7 の化合物 (7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール、0.68 g、1.87 mmol) に 5N 塩酸 10 ml を加え、5℃にて 1 時間反応させた。過剰の塩酸と水分を減圧濃縮により留去したのち残さをエタノールに懸濁させ析出物をろ取・乾燥することにより標題の化合物 (0.45 g) を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.14 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.4

1 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.94 (2H, m), 6.67 (1H, d, 2Hz), 6.81 (1H, d,  $J=1.9$  Hz).

MS (EI)  $m/z$ : 266 ( $M^+$ ).

#### 実施例 9

##### 5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール

参考例 8 の化合物 (5, 7-ジクロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール、0.17 g、0.59 mmol) とホモピペラジン (0.89 g) より、実施例 1 の (a) と同様にして標題の化合物 (0.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.82 (2H, m), 3.83 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

#### 実施例 10

##### 5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル) - 6-メチルベンゾオキサゾール

参考例 6 の化合物 (5, 7-ジクロロ-2-メルカプト-6-メチルベンゾオキサゾール、90 mg、0.384 mmol) とホモピペラジン (115 mg) より、実施例 1 の (a) と同様にして標題の化合物 (77 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.82 (2H, m), 7.24 (1H, s).

#### 実施例 11

##### 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル) - 6, 7-ジメチルベンゾオキサゾール

参考例 7 の化合物 (5-クロロ-2-メルカプト-6, 7-ジメチルベンゾオ

キサゾール、100 mg、0.468 mmol) とホモピペラジン (141 mg) より、実施例1の (a) と同様にして標題の化合物 (103 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.19 (1H, s).

## 実施例12

### 7-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

#### (a) [7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-ベンジルオキシカルボニル)ホモピペラジニル]ベンゾオキサゾール

実施例7の化合物 [7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール、0.2 g、0.545 mmol) を塩化メチレン (4 ml) に溶解後、トリエチルアミン (0.153 ml) を添加し5℃にてクロロギ酸ベンジル (0.094 ml) を加えた。約3時間攪拌した後反応液に飽和重曹水 (3 ml) を加え反応を停止した。この溶液をジエチルエーテル (10 ml) で希釈し分液操作を行った。水層部をジエチルエーテル (10 ml) にて抽出し、この抽出液と先の有機層をあわせた溶液に水 (10 ml) を加え、5 N塩酸を加えて液性を強酸性とした。分液操作により水層部をとりだし、これに新たにジエチルエーテル (10 ml) を加え次いで5 N水酸化ナトリウム水溶液にて液性を塩基性とした。この有機層部を飽和食塩水 (20 ml) により洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し減圧濃縮を行うことにより標題の化合物 (282 mg) を得た。

#### (b) 7-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

実施例12 (a) の化合物 [7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-ベンジルオキシカルボニル)ホモピペラジニル]ベンゾオキサゾール、47 mg、0.

117 mmol} の1, 2-ジクロロエタン溶液 (2 ml) に酢酸 (0.067 ml) を加え氷冷下、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (50 mg) を加えた。約3時間攪拌後飽和重曹水を加えて反応を停止し酢酸エチルで希釈した。この有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮により溶媒を留去して粗生成物 (55 mg) を油状物として得た。この油状物を塩化メチレン (2 ml) へ溶解し、0℃にて市販の1M三塩化ホウ素/塩化メチレン溶液 (0.26 ml) を加えそのまま3時間攪拌した。次いで飽和重曹水を用いて反応を停止し酢酸エチルで希釈、有機層を水で洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、溶媒を減圧留去することにより表題の化合物を粗生成物として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=5:1 v/v) にて精製して標題の化合物 (7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.87 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.36 (2H, s), 6.30 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.22–7.34 (5H, m).

MS (TSP)  $m/z$ : 357 ( $M^++1$ ).

### 実施例13

#### 5-クロロ-7-エチルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

実施例8の化合物 (7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール、23 mg) をTHF (2 ml) へ溶解し、0℃にてリチウムアルミニウムヒドリド (13 mg) を加えてそのまま約3時間攪拌した。水 (1 ml) にて反応を停止した後、この溶液を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させ減圧濃縮により溶媒を留去することにより、標題の化合物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.15 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.14 (2

H, m), 3. 2 9 (2 H, m), 3. 3 1 (2 H, m), 3. 4 0 (2 H, m),  
 3. 7 5 (2 H, t, J=5. 8 H z) 3. 9 4 (2 H, t, J=5. 1 H z),  
 6. 8 5 (1 H, d, J=1. 7 H z), 7. 0 2 (1 H, d, J=1. 4 H z).  
 MS (FAB) m/z : 295 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 14

#### 5-クロロ-7-メタンスルホニルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール

#### (a) 7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-tert-ブチルオキシカルボニル) ホモピペラジニル] ベンゾオキサゾール

実施例 8 の化合物 (7-アミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール、0. 12 g) を塩化メチレン (12 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0. 25 ml) を添加した。この溶液を氷冷し、二炭酸ジtertブチル (0. 170 ml) を加え、約 3 時間攪拌した。飽和重曹水 (5 ml) を加えて反応を停止し、酢酸エチル (20 ml) により希釈した。この有機層を飽和食塩水 (20 ml) で 2 回洗浄し、得られる有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥後減圧濃縮を行い溶媒を留去し、標題の化合物 (0. 272 g) を灰黒色の油状物として得た。

#### (b) 5-クロロ-7-メタンスルホニルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール塩酸塩

実施例 14 (a) の化合物 {7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-tert-ブチルオキシカルボニル) ホモピペラジニル] ベンゾオキサゾール、45 mg、0. 123 mmol} を塩化メチレン (2 ml) へ溶解し、0℃にてトリエチルアミン (0. 052 ml)、メタンスルホニルクロリド (0. 01 ml) を順次添加した。そのまま 3 時間攪拌したのち飽和重曹水を用いて反応を停止させた。反応液は酢酸エチルを用いて希釈し有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液に 4 N 塩化水素酢酸エチル (1 ml) を加え、析

出する固体をろ取することにより標題の化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.22 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.86 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 345 ( $M^++1$ ).

#### 実施例 15

##### 7-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール塩酸塩

実施例 14 (a) の化合物 {7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-tert-ブチルオキシカルボニル) ホモピペラジニル] ベンゾオキサゾール、48 mg、0.130 mmol} を塩化メチレン (2 ml) へ溶解し、0°C にてトリエチルアミン (0.056 ml)、ベンゾイルクロリド (0.031 ml) を順次添加した。そのまま 3 時間攪拌したのち飽和重曹水を用いて反応を停止させた。反応液は酢酸エチルを用いて希釈しその有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液に 4 N 塩酸/酢酸エチル (1 ml) を加え、析出する固体をろ取することにより標題の化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.28 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.92 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $L=2.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 371 ( $M^++1$ ).

#### 実施例 16

##### 5-クロロ-7-イソブチリルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール塩酸塩



実施例 14 (a) の化合物 {7-アミノ-5-クロロ-2-[1-(4-tert-ブチルオキシカルボニル) ホモピペラジニル] ベンゾオキサゾール、58 mg、0.159 mmol} を塩化メチレン (2 ml) へ溶解し、0℃にてトリエチルアミン (0.067 ml)、イソ酪酸クロリド (0.013 ml) を順次添加した。そのまま3時間攪拌したのち飽和重曹水を用いて反応を停止させた。反応液は酢酸エチルを用いて希釈しその有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液に4N塩酸/酢酸エチル (1 ml) を加え、析出する固体をろ取することにより標題の化合物 (45 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.32 (2H, m), 2.79 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.19 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 337 ( $M^++1$ ).

#### 製剤例 1 錠剤の調製

実施例 1 の化合物の塩酸塩 (3.0 g)、乳糖 (83.0 g)、カルボキシメチルスターチナトリウム (10.0 g) 及びヒドロキシプロピルセルロース (3.0 g) を混合し、精製水 (6.0 g) を加えて混和することで造粒、乾燥、整粒篩過し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム (1.0 g) を加えて混和した後これを100 mg打錠することで、1錠当たり3.0 mgの実施例 1 の化合物の塩酸塩を含有する錠剤を得た。

#### 製剤例 2 顆粒剤の調製

実施例 1 の化合物の硫酸塩 (5.0 g)、乳糖 (759.5 g)、エリスリトール (200.0 g)、ヒドロキシプロピルセルロース (30.0 g) を混合し、精製水 (70.0 g) を加えて混和することで造粒、乾燥、整粒篩過し、ステアリン酸マグネシウム (5.0 g) 及び香料 (0.5 g) を加えて混和することで、

1.0 g 当たり 5.0 mg の実施例 1 の化合物の硫酸塩を含有する顆粒剤を得た。

### 製剤例 3 注射剤の調製

実施例 1 の化合物の塩酸塩 (60.0 mg) を日局注射用蒸留水 (90 mL) 中に溶解させ、さらに日局注射用蒸留水を加えて 100.0 mL に定容した。得られた溶液を常法により濾過、バイアル充填 (5.0 mL ずつ)、凍結乾燥の各工程を経て密封し、1 バイアル当たり 3.0 mg の実施例 1 の化合物の塩酸塩を含有する注射用製剤を得た。本製剤は、用時日局生理食塩液 (5.0 mL) や日局ブドウ糖注射液 (5%、5.0 mL) などに溶解させ、得られた溶液を直接静脈内または皮下等に投与することが可能であり、または、得られた溶液を別途用いる点滴用の注射液内に混合して投与することも可能である。

### 製剤例 4 坐剤剤の調製

実施例 1 の化合物のメタンスルホン酸塩 (150.0 mg) を融解させた油脂性坐剤基剤 (ウィテプゾール H 15、499.85 g) と熱時混和し、鋳型に充填 (1.0 g) した後冷却することにより、1 個当たり 3.0 mg の実施例 1 の化合物のメタンスルホン酸塩を含有する坐剤を得た。

### 試験例 1 5-HT<sub>3</sub> 受容体活性作用試験

本発明によるベンゾオキサゾール化合物のうち代表的化合物、特開平 6-345744 号記載の化合物である 2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール (A) 及び特開平 10-29987 号記載の化合物である 5,7-ジメチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル) ベンゾオキサゾール (B)、5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル) ベンゾオキサゾール (C)、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル) ベンゾオキサゾール (D)、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール (E) 及び本発明記載の参考例 3 の化合物 5-クロロ-7-メチル-2-(1

ーピベラジニル) ベンゾオキサゾール (F) のセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用、セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体活性作用を以下の方法により測定し、結果を表 1 に示した。

Hartley 系雄性モルモット (500 g ~ 800 g) の回腸より、約 20 mm の縦走筋標本を作成した。マグヌス管内に約 0.5 g の静止張力で懸垂し、等尺性に収縮反応を測定した。予め 0.3  $\mu$ M の 5-HT で 1 時間処理を 2 回行い、5-HT<sub>4</sub> 受容体を脱感作した標本に 0.1 ~ 30  $\mu$ M の濃度で 5-HT を与えることにより、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介した濃度依存的な収縮反応を観察したところ、10  $\mu$ M で最大反応を示した。5-HT<sub>3</sub> 受容体活性作用の指標である *i.a.* は 5-HT 10  $\mu$ M で得られる最大収縮反応を 1 としたときの、各化合物による最大反応の割合で示した。5-HT<sub>3</sub> 受容体との結合の強さの指標である *pD<sub>2</sub>* は化合物の最大収縮反応の 50% を得られる濃度 (モル濃度) の負対数値で表した。また、各化合物の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する拮抗作用は、各化合物未処理時の標本に 5-HT 10  $\mu$ M を与えることにより得られる収縮に対する、化合物 10  $\mu$ M を予め処理した標本に 5-HT 10  $\mu$ M を与えることにより得られる収縮の比により、抑制率を求めた。

5-H T<sub>3</sub>受容体活性作用試験

被験化合物	拮抗作用 (10 $\mu$ M, %)	活性作用	
		i. a.	pD <sub>2</sub>
実施例1の(a)の化合物	95	0.12	7.48
実施例2の化合物	88	0.36	6.53
実施例3の化合物	88	0.08	6.72
実施例4の化合物	89	0.07	7.75
実施例6の化合物	90	0.35	5.40
実施例7の化合物	83	0.31	5.70
実施例8の化合物	83	0.55	6.36
実施例9の化合物	97	0.13	7.25
実施例10の化合物	96	0.09	7.25
実施例11の化合物	89	0.14	7.45
実施例12の化合物	88	0.05	6.72
実施例14の化合物	46	0.13	5.47
実施例16の化合物	15	0.10	5.25
A	--	0.32	5.77
B	--	0.62	6.32
C	91	0.12	7.15
D	94	0.27	6.79
E	98	0.17	7.67
F	90	0.14	7.56

## 試験例2 ラット拘束ストレス下の下痢抑制作用

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジメチル2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及びグラニセトロン(G)のラット拘束ストレス下の下痢抑制作用をC. L. Williamsらの方法[GASTROENTEROLOGY, 94, 611-621(1988)]にしたがって以下の様により測定し、非線形最小2乗法により解析した。その結果を表2に示した。

Wistar系8週齢のオスラットを試験前日の夕刻より絶食させた。各被験化合物を経口投与し、30分後にラットの四肢をワイヤーで縛り拘束した。ラットは白色シート上、蛍光灯の下、個別ゲージに3時間放置し、肛門付近の毛

が便で汚れているか便の性状が形状を保っていない場合を下痢と判定した。試験は1群8匹で実施した。

ラット拘束ストレス下の下痢抑制作用

被験化合物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
実施例1の(b)の化合物	0.00025
Cの塩酸塩	0.0272
Eの塩酸塩	0.0041
G	0.025

## 試験例3 正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジメチル2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及びグラニセトロン(G)の正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響を以下のPendleton, R. G. らの方法 [Drug Dev. Res. 9, 241-247, (1986)] にしたがって測定し、その結果を表3に示した。

約4時間絶食下 ddY系5~7週齢の雄性マウスに被験化合物を経口投与し、30分後に肛門より3cmの結腸内に直径約3mmのガラスビーズ1個を挿入した。ガラスビーズ挿入後、肛門より排出されるまでの時間(秒)を測定し、大腸輸送能の指標とした。試験は1群9~11匹で行い、全て無麻酔下で実施した。

正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響

被験化合物	投与量 (mg/kg)			
	0	3	10	30
実施例1の(b)の化合物	199.18	218.39	313.60	239.11
Cの塩酸塩	225.87	234.01	251.00	357.08
Eの塩酸塩	225.87	271.91	318.95	248.56
G	199.18	206.44	258.47	475.93

試験例4 *in vitro*系でのヒト肝における代謝活性試験

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(D)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩のヒト肝における代謝活性を下記のようにヒトS9画分を用いた*in vitro*系試験により測定した。その結果を表4に示した。

ヒト肝S9画分を用いた*in vitro*系では、次に示すNADPH産生系存在下で実施した。すなわち、各成分の最終濃度を調整(当該化合物50  $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  6  $\text{mmol/L}$ 、 $\beta\text{-NADP}^+$  1  $\text{mmol/L}$ 、glucose-6-phosphate (G-6-P) 10  $\text{mmol/L}$ 、G-6-P dehydrogenase 0.7 U/mL、potassium phosphate (pH 7.4) 100  $\text{mmol/L}$ 、 $\text{EDTA Na}_2$  0.1  $\text{mmol/L}$ 及びヒト肝S9 1  $\text{mg/mL}$ )した全量125  $\mu\text{L}$ の反応混液を作製し、これを37°Cにて15分間インキュベーションした後、内部標準物質を含むN, N-Dimethylformamide 125  $\mu\text{L}$ を加え反応を停止させた。遠心分離(2,000  $\times g$ 、10分)した後、上清をHPLCに供し未変化体濃度を測定した。なお代謝速度は、未変化体濃度より消失量を求め、単位タンパク量当たりの活性として示した。尚、実施例1の化合物と化合物C及びEを測定する際には化合物Dを内部標準物質として用いた。化合物D測定する際には、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジクロロ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾールを内部標準物質とした。

## in vitro系でのヒト肝における代謝活性試験

被験化合物	代謝活性 <sup>1)</sup>
実施例1の(b)の化合物	N.D. <sup>2)</sup>
Cの塩酸塩	0.06
Dの塩酸塩	0.87
Eの塩酸塩	0.50

1) 単位 : nmol/min/mg protein

2) N.D.は、インキュベーションの前後で試料中の被験化合物の濃度に変化がなかったことを示す。

## 試験例5 復帰突然変異試験

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(D)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及び本発明記載の参考例4の化合物5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(F)の塩酸塩について、ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENTのガイドライン471に引用されているT. MATSUSIMAらの方法[Noropoth K. H. ら著(Springer, Berlin-Heidelberg-New York), 1980年“Short-Term Test Systems For Detecting Carcinogens” pp. 273-285]に記載の方法により復帰突然変異原性試験を実施した。

その結果、本発明記載の実施例1の(b)の化合物及び化合物(C)の塩酸塩、(D)の塩酸塩及び(E)の塩酸塩の復帰突然変異原性は陰性と判定された。化合物(F)の塩酸塩の復帰突然変異原性は陽性と判定された。

## 試験例 6 毒性試験

本発明記載の実施例 1 の (b) の化合物を蒸留水に懸濁させたものを、7 週齢の雄性マウス (5 匹) に経口投与した。実施例 1 の (b) の化合物の投与量 300 mg/kg では、死亡例は示さなかった。

## 産業上の利用可能性

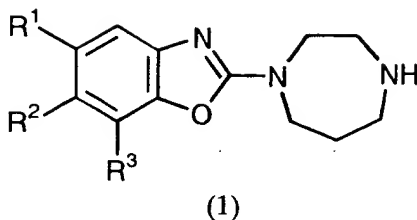
本発明によるベンゾオキサゾール誘導体は、強い 5-H T<sub>3</sub> 受容体拮抗作用と 5-H T<sub>3</sub> 受容体活性作用を併せ持つ 5-H T<sub>3</sub> 受容体部分活性作用薬であり (試験例 1 参照)、拘束ストレスにより誘発された下痢に対して強い抑制効果を示した (試験例 2 参照)。加えて、本発明化合物は正常マウスの大腸輸送能に影響を及ぼすことがない (試験例 3 参照)。また、本発明化合物はヒト肝における代謝を受け難く (試験例 4 参照)、さらに復帰突然変異性も低い (試験例 5 参照)。

以上の事実より、本発明化合物を有効成分とする 5-H T<sub>3</sub> 受容体部分活性作用薬は過敏性腸症候群、消化管機能障害もしくは下痢の予防または治療薬として有用である。



## 請求の範囲

## 1. 下記一般式(1):



(式中、 $R^1$ はハロゲン原子を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である)で表される化合物又はその塩。

2.  $R^1$ がハロゲン原子であり、 $R^2$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は置換アミノ基であり、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である、請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

3.  $R^1$ が塩素原子であり、 $R^2$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である、請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

4.  $R^1$ がハロゲン原子であり、 $R^2$ が水素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲ

ン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

5.  $R^1$ はハロゲン原子を示し、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、アミノ基の置換基は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、及びアミノ保護基からなる群から選ばれる基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

6.  $R^1$ が塩素原子であり、 $R^2$ が水素原子又はメチル基であり、 $R^3$ が水素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、塩素原子、又はアセトアミノ基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

7.  $R^1$ がハロゲン原子を示し、 $R^2$ が水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^3$ が低級アルキル基である、請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

8.  $R^1$ がハロゲン原子を示し、 $R^2$ が水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^3$ がメチル基である請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

9. 下記の化合物：

- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール；
- 7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；
- 7-アミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール；

- 5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール;
- 5, 7-ジクロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール;
- 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6, 7-ジメチルベンゾオキサゾール;
- 7-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール;
- 5-クロロ-7-エチルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール;
- 5-クロロ-7-メタンスルホニルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール;
- 7-ベンゾイルアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール; 又は
- 5-クロロ-7-イソブチリルアミノ-2-(1-ホモピペラジニル) ベンゾオキサゾール、又はその塩。
10. 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール又はその塩。
11. 請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにこれらの水和物及びこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。
12. 過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状、又は下痢の症状の予防及び／又は治療のための請求の範囲第11項に記載の医薬。
13. 制吐薬として用いる請求の範囲第11項に記載の医薬。
14. 請求の範囲第11項ないし第13項のいずれか1項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の使用。
15. 過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状、又は下痢の症状の予防及び／

又は治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにこれらの水和物及びこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

16. 請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにこれらの水和物及びこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含むセロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用薬。

17. 請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の化合物及び製薬学的に許容されるその塩、並びにこれらの水和物及びこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含むセロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体部分活性作用薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 806419, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 12 November, 1997 (12.11.97), Full text, & JP, 10-29987, A	1-17
X	SATO Yasuo et al., "Benzoxazole derivatives as novel 5-HT <sub>3</sub> receptor partial agonists in the gut" , J.Med.Chem., (1998), 41 (16), p.3015-21	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 2000 (11.01.00)Date of mailing of the international search report  
18 January, 2000 (18.01.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claim 15 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 806419, A1 (明治製菓株式会社), 12. 11月. 1997 (12. 11. 97), 全文& JP, 10-29987, A	1-14, 16, 17
X	SATO Yasuo et al., "Benzoxazole derivatives as novel 5-HT <sub>2</sub> receptor partial agonists in the gut", J. Med. Chem., (1998), 41(16), p. 3015-21	1-14, 16, 17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 01. 00	国際調査報告の発送日 18.01.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4 P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 15 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/04, A61K31/5513, A61P1/00, 08, 12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 806419, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 12 November, 1997 (12.11.97), Full text, & JP, 10-29987, A	1-17
X	SATO Yasuo et al., "Benzoxazole derivatives as novel 5-HT <sub>3</sub> receptor partial agonists in the gut", J. Med. Chem., (1998), 41 (16), p. 3015-21	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing  
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 January, 2000 (11.01.00)Date of mailing of the international search report  
18 January, 2000 (18.01.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06491

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claim 15 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.